

ANNÉE 1931

N^o _____

THÈSE

457

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GASTON CASTAIGNET

Né le 9 Mars 1904 à Poitiers (Vienne)

LE GELSEMIUM SEMPERVIRENS

ÉTUDE

Pharmacologique et Thérapeutique

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1931

ANNÉE 1931

N^o

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GASTON CASTAIGNET

Né le 9 Mars 1904 à Poitiers (Vienne)

LE GELSEMIUM SEMPERVIRENS

ÉTUDE

Pharmacologique et Thérapeutique

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1931

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... M. BALTHAZARD

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE
Physiologie	ROGER.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	{ DELBET.
	{ CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	{ LEJARS.
	{ GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	{ TERRIEN.
Clinique urologique.....	{ LEGUEU.
	{ COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	{ J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho- pédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Physiologie.....	BINET.
Chimie biologique.....	BLANCHETIÈRE.
Pathologie chirurgicale.....	BROCO.
Pathologie médicale.....	BRULE.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale.....	de GAUDART d'ALLAINES
Physique.....	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique.....	ECALLE.
Urologie.....	FEY.
Pathologie expérimentale.....	GARNIER.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Histologie.....	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Anatomie.....	HOVELACQUE.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène.....	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Parasitologie.....	JOYEUX.
Pathologie médicale.....	GUY-LAROCHE.
Oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique.....	LEROUX.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie.....	LEVY-SOLAL.
Pathologie mentale.....	LIAN.
Pharmacologie.....	MERCIER FERNAND.
Histologie.....	MILLOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie.....	MULON.
Anatomie Pathologique.....	OBERLING.
Anatomie.....	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUÉNU.
Physiologie.....	RICHET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie médicale.....	VALLÉRY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique.....	VAUDESCAL.
Ophtalmologie.....	VELTER.
Histologie.....	VERNE.
Obstétrique.....	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

Pharmacologie	MM. BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Parasitologie	LEQUEUX.
Physique	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	ZIMMERN.
	DEMELIN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

Clinique médicale	MM. ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DEBRÉ.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique médicale	FIESSINGER.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale	MATHIEU.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique chirurgicale	LE LORIER.
Clinique chirurgicale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MM. MAUCLAIRE, agrég.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*l'expression de ma profonde
reconnaissance.*

A M. LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'honneur

*qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

A M. LE PROFESSEUR BUSQUET

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'honneur

*qui a inspiré et guidé notre
thèse, en témoignage de vive
reconnaissance,*

HISTORIQUE

Le *Gelsemium* est une plante originaire des Etats-Unis du sud. Elle fut trouvée pour la première fois par Tradescant, en 1620. Des plants furent introduits en Angleterre et, avant 1640 elle fut cultivée dans le jardin de John Parkinson. Depuis cette époque les jardins botaniques ont conservé cette espèce en Europe.

Les sauvages de l'Amérique connaissaient bien cet arbrisseau; ils s'en servaient depuis des temps immémoriaux pour préparer un poison spécial destiné à capturer les poissons.

Ce ne fut cependant qu'en 1852 que Praeter constata ses propriétés thérapeutiques. Il l'employa avec succès pour la guérison des névralgies faciales. Le *Gelsemium* ainsi introduit dans la pratique médicale, nombreux furent les médecins qui l'utilisèrent. Mais son usage ne dépassa point les limites du nouveau monde pendant fort longtemps. Les praticiens américains décrivirent cette plante sous le nom de : « *Electrical fébrifuge* »... Ce nom lui fut donné à la

suite de résultats extraordinaires obtenus dans un cas très grave de fièvre biliaire. La racine de cette plante avait été administrée à la place d'une autre en infusion. Le patient fut entièrement paralysé et perdit complètement conscience. Mais au bout de quelques heures il sortit progressivement de son coma, reprit l'usage de ses membres et finalement se releva complètement guéri.

De nombreux savants préconisèrent alors le Gelsemium. Gubler indiqua cette drogue contre le rhumatisme fébrile, les dysménorrhées, la céphalée.

Robert Thomson le prescrivit dans tous les cas de toux sans exception.

Aruy en a fait un excellent fébrifuge. Il employait la teinture et en donnait deux gouttes toutes les heures jusqu'à ce que la transpiration se produise.

On rapporte qu'un cas de tétanos traumatique chez une femme de 20 ans fut guéri par la teinture à dose massive.

Des crampes des écrivains, des névralgies diverses, des hyperesthésies de la vessie, des contractures du col de l'utérus furent de même traitées avec succès.

Mais, en face de ces cures heureuses, beaucoup d'autres observateurs accumulaient des cas malheureux et même Burkart lui dénia toute action.

Plus graves furent les remarques formulées par d'autres expérimentateurs. On signalait un peu partout des accidents et même des empoisonnements mortels causés par la drogue, bien qu'elle fut donnée aux doses habituelles. Les observations de Wormley,

Princkam, Berger, Putzeys et Romée, Moritz, Cushny et bien d'autres firent tomber rapidement la faveur dont ce médicament était l'objet.

En peu de temps le *Gelsemium* sembla disparaître de la pharmacopée officielle, au moins en Europe.

Lorsqu'on examine impartialement les observations des partisans et des détracteurs de ce remède, on est amené à conclure que les préparations pharmaceutiques sont seules causes de ce désaccord.

Les échantillons sont d'abord souvent impurs, c'est-à-dire que le *Gelsemium Sempervirens* est souvent mêlé au *Jasminum fructicans*, autre plante très voisine et qu'il est très difficile de différencier, à première vue, du *Gelsemium*. D'autre part les effets physiologiques varient d'un échantillon à l'autre, et, c'est ce qui explique l'incertitude qui régnait au sujet de ce végétal tant au point de vue physiologique que thérapeutique.

Mais, actuellement, on est parvenu à doser chimiquement les alcaloïdes et à titrer physiologiquement les extraits fluides du *Gelsemium*. On en déduit une unité physiologique toujours identique à elle-même. Les produits obtenus offrent donc une toxicité toujours égale, et l'expérience a permis d'établir une posologie sûre, précise, qui fait que l'on obtient toujours les mêmes résultats dans les mêmes conditions.

Ce médicament mérite donc d'être plus connu et utilisé, car, d'une part, son action est puissante, d'autre part, malgré l'intensité de ses effets, il peut être employé avec la plus parfaite sécurité.

MATIÈRE MÉDICALE

I. — ORIGINES

a) GÉOGRAPHIQUES

Le *Gelsemium sempervirens* ou jasmin jaune grimpant de Virginie pousse naturellement dans la Virginie, la Floride, la Caroline, la Georgie et au Mexique. On le trouve aussi en Chine et à Sumatra.

Il affectionne, de préférence, les terrains plats, les bords de fleuve ou de mer.

Le jasmin jaune garde toujours ses feuilles vertes. C'est un bel arbrisseau grimpant à très grande hauteur. Il peut atteindre la cime des arbres les plus élevés.

On le cultive actuellement dans de nombreux jardins pour l'ombre de son feuillage, le parfum et la beauté de ses fleurs.

b) BOTANIQUES

Le *Gelsemium* fut d'abord placé par les divers botanistes dans des familles très distinctes. Son nom

subit une série de transformations et il fut appelé successivement :

Bignonia sempervirens, par Linné;
Gelsemium nitridum, par Michaux;
Lisianthus sempervirens, par Miller;
Anonymus sempervirens, par Walter;
Enfin *Gelsemium sempervirens*, par Aiton.

A. de Candolle, Bentham et Hooker le placèrent définitivement dans la famille des Loganiacées. Pradel nous en trace les caractères :

« Cette famille possède des fleurs habituellement régulières, le plus souvent hermaphrodites. Le réceptacle est convexe, le périanthe double, la corolle gamopétale. L'androcée est formée d'étamines souvent en même nombre que les pétales, et alternes. L'ovaire est supère, biloculaire, contenant un nombre variable d'ovules anatropes.

Les fruits sont habituellement dehiscent, les feuilles opposées et les fleurs disposées en inflorescences définies.

Les Loganiacées se subdivisent en Logamées, Strychnées, Spigeliées, Ustériées, Goertnérées et Gelsemiées.

Le *Gelsemium sempervirens* est la plante type de la tribu des Gelsemiées. Deux espèces en constituent actuellement le genre :

1° Le *Gelsemium sempervirens* dont l'habitat est l'Amérique du Nord et l'Amérique Centrale;

2° Le *Gelsemium elegans* qui pousse à Sumatra et en Chine.

II. — CARACTERES

a) MACROSCOPQUES

Le *Gelsemium* est une plante sarmenteuse, à tige cylindrique de couleur pourprée. Cette tige s'entrelace le long des arbres et peut atteindre une grande hauteur. La tige aérienne se transforme dans le sol en tige souterraine, ces deux parties ayant des caractères nettement différenciés entre elles.

Les racines sont grêles et ramifiées, « les feuilles opposées entières munies d'un pétiole court et de très petites stipules. Le limbe est lancéolé et aigu aux extrémités. Les fleurs sont grandes, ordinairement réunies en groupes de trois à cinq. Elles sont portées par des pedicelles munies de bractées nombreuses et petites. Elles sont régulières, hermaphrodites à réceptacle convexe.

Le calice est gamosépale, petit, divisé en cinq segments très profonds à peu près distincts. Les divisions sont imbriquées pendant la préfloraison. La corolle est infundibuliforme, dilatée au niveau de la gorge, et divisée en cinq lobes égaux, lisses en dedans et en dehors, d'un jaune brillant.

L'androcée se compose de cinq étamines à filets

égaux. Les anthères sont oblongues, sagittées, biloculaires, présentant l'aspect d'une fente arrondie à sa base.

Le gynécée est formé de deux carpelles unis en un ovaire oblong placé sur un court gynophore diminuant de la base vers le style. Ce style est long, filiforme, bifide, chaque branche étant elle-même bilobée et couverte sur la face interne de papilles stigmatiques.

L'ovaire est biloculaire; chaque loge ovarienne contient de nombreux ovules insérés dans l'angle interne de la loge sur trois ou quatre rangées verticales.

Le fruit est une capsule elliptique, à deux loges, avec deux cloisons dans le sens du diamètre le plus court. La capsule est lisse et d'un brun pâle. Le péricarpe est très mince. Chaque loge contient cinq ou six graines aplaties, larges, entourées d'une aile à bord déchiqueté. Les graines contiennent un albumen charnu et un embryon droit à cotylédons ovales, aplatis, courts.

b) MICROSCOPIQUES

Les feuilles et les fleurs ne renfermant pas ou très peu de produits actifs, ne sont pas employées. Seuls le rhizome et la racine possèdent une valeur au point de vue médical. Aussi limiterons-nous l'étude microscopique à ces deux parties de la plante.

Edmond Morelle en fit une étude détaillée que l'on peut résumer ainsi :

1° *Rhizome*

Limité extérieurement par un liège à 8 ou 10 assises tabulaires. Parenchyme cortical mince. Péricycle montrant quelques fibres scléreuses isolées. Liber épais avec quelques amas de fibres scléreuses très épaisses disposées sur un cercle au milieu de la région libérienne. Les rayons médullaires y sont également très nets et à cinq ou six rangées de cellules. Ils contiennent des cristaux prismatiques d'oxalate de chaux. Bois très développé rappelant celui de la tige. Les vaisseaux renferment parfois des thylls. Le bois primaire est réduit à quelques petits vaisseaux entourés d'un peu de parenchyme ligneux non lignifié. Au-dessous liber périmédullaire groupé en quatre à cinq paquets occupant presque toute la moelle qui est réduite à de petits trabécules.

2° *Racine*

Liège très développé (8 à 10 assises de cellules). Parenchyme cortical mince. Ordinairement cinq faisceaux libéro-ligneux, marquant des ondulations nettes de la racine. Liber moyennement épais. Bois s'avancant jusqu'au centre en faisceaux, bien distincts, avec de nombreux vaisseaux. Rayons médullaires scléreux en cinq ou six rangs de cellules allongées et ponctuées. Bois primaire peu développé avec parenchyme ligneux avoisinant, lignifié.

c) ASPECT ET CARACTÈRES DU GELSEMIUM DU COMMERCE

Ce que l'on appelle Gelsemium dans la pharmacopée est un mélange en proportions variables de tiges souterraines, de racines vraies et quelquefois même de tiges aériennes. Ce mélange se présente dans le commerce à l'état de petits fragments de rhizomes et de racines comprimés en masse compacte à l'aide d'une presse. On le trouve aussi sous forme de morceaux séparés de 5 à 10 cm. de long et de 1 à 3 cm. de diamètre environ.

Mais les échantillons étant le plus souvent impurs, comme il est dit plus haut, il est important de connaître les caractères macroscopiques de ces fragments desséchés.

Les morceaux de tige aérienne sont caractérisés par leur couleur pourpre, la structure fibreuse de leur écorce et la présence d'une cavité centrale produite par la destruction de la moelle. Le liber est pourvu de fibres longues et soyeuses semblables à celles du chanvre.

Les fragments de rhizome sont généralement droits, colorés extérieurement en brun clair, avec rayures longitudinales plus foncées. On trouve, de distance en distance, des ramifications et des racines adventives. Ces dernières sont grêles, longues, souples, à l'inverse des ramifications qui sont volumineuses. Leur cassure est fibreuse; les gros fragments sont souvent fendus en long. On aperçoit sur une coupe transversale une petite cavité centrale contenant des traces de moelle de couleur plus foncée que le bois.

La racine est de forme à peu près cylindrique, souvent tordue sur elle-même. Le diamètre habituel des fragments est de un à deux centimètres environ. Ils sont rarement fendus en long. On trouve à leur surface un assez grand nombre de petites racines filiformes, jaunâtres, résistantes et rigides. Leur surface est très rugueuse et de couleur brun pâle. Les fragments de racine sont faciles à distinguer par l'absence de moelle. Une section transversale montre que la racine est composée d'une couche corticale mince, jaune brunâtre et d'une partie centrale ligneuse traversée par des rayons médullaires blancs, très inégaux.

Quand on mouille la surface de la section transversale, les rayons médullaires se détachent plus nettement en blanc sur le fond du bois, de teinte jaune brun, plus claire au centre.

L'odeur et la saveur du rhizome et de la racine sont particuliers, fortement aromatiques et point désagréables au goût.

d) MICROCHIMIE

Sauvan a étudié la microchimie des principes actifs du *Gelsemium*. Il a localisé dans la racine de cette plante un alcaloïde correspondant à la gelsémine de Gerrart.

Les réactions microchimiques sont les suivantes :

L'iodure double de mercure et de potassium donne un précipité jaunâtre.

L'acide phosphomolybdique donne un précipité jaunâtre.

L'iodo iodure de potassium donne un précipité kermès soluble dans l'hyposulfite de soude.

La solution sulfurique de bichromate de potasse donne un précipité rouge cerise.

La solution sulfurique de sulfate de cérium donne un précipité rouge cerise.

La solution sulfurique de vanadate d'ammoniaque donne un précipité rouge cerise.

La coloration qui se produit sous l'influence des oxydants en solution sulfurique n'est pas toujours très nette. Elle se trouve souvent remplacée par une teinte marron. Ce phénomène se produit de préférence dans les cellules du parenchyme cortical. En ces points l'acide sulfurique concentré et pur produit une coloration jaune rougeâtre plus ou moins foncée. Cette teinte est due soit à l'acide gelséminique, soit à la gelséminine.

Sauvan observa les localisations suivantes :

1° *Racine*

La gelsémine se trouve localisée dans les éléments anatomiques du liber et dans les cellules du parenchyme cortical, surtout au voisinage du liber.

2° *Tige*

La localisation se fait comme dans la racine. On trouve, en outre, l'alcaloïde dans les éléments anatomo-

miques du liber périmédullaire et dans les cellules de la moelle qui bordent ces amas libériens. La gelsémine est moins abondante dans la tige que dans la racine.

3° Feuille

La localisation est la même dans le pétiole et la tige. Le limbe contient une très faible quantité de gelsémine localisée à l'intérieur des cellules du parenchyme chlorophyllien.

Les réactifs généraux indiquent, en outre, la présence d'un autre alcaloïde dans l'épiderme de la feuille et aussi dans les autres cellules du parenchyme chlorophyllien (gelséminine?).

e) PROPORTIONS DES PRINCIPES ACTIFS DANS LES DIVERSES PARTIES DU GELSÉMIUM

Substances	Rhizome	Racine	Tige
Huile volatile	0,5 %	0,4 %	traces
Huile fixe	5,7	7,4	3,2 %
Résines	4,4	2,4	3,8
Alcaloïdes	0,2	0,17	0
Acide gelséminique	0,37	0,3	0
Autres acides organiques....	2,7	2,8	1,9

Comme le montre ce tableau, seuls le rhizome et la racine peuvent convenir à la pharmacopée.

III. — PRINCIPES DEFINIS

De nombreuses recherches furent entreprises pour isoler les principes actifs du Gelsemium. En 1855, H. Kollack y trouva une huile volatile, deux substances résineuses, une matière colorante jaune et un alcaloïde. Il décelait, d'autre part, des sels divers et d'autres éléments sans importance.

Eberlé, en 1869, localisa l'alcaloïde dans l'écorce et se rend compte que le Gelsémium doit son activité à ce corps.

A. — ACIDE GELSÉMINIQUE

En 1870, Wormley découvre l'acide gelséminique, corps fluorescent, et il trouve les réactions et les caractères physiques de l'alcaloïde. On le trouve dans la tige souterraine et dans la racine. Il est cristallisable et existe partiellement à l'état libre et à l'état de gelséminate de gelsémine, c'est-à-dire combiné avec l'alcaloïde.

Voici le procédé d'extraction de Wormley :

La racine, préalablement desséchée, est réduite en poudre. Cette poudre est soumise à des décantations répétées avec l'eau. Les décoctés bouillants sont filtrés et évaporés jusqu'à consistance d'extrait fluide. Cet extrait est agité avec de l'éther à plusieurs reprises; l'acide gelséminique passe dans l'éther. En concentrant fortement la solution étherée, l'acide gelsémini-

que se dépose sous forme de cristaux. On le purifie en le transformant en sel de plomb au moyen de l'acétate de plomb, puis en le décomposant avec l'hydrogène sulfuré. On filtre de nouveau et on évapore.

Fredigke a obtenu 2 gr. 47 d'acide pour 363 gr. de racines.

1° *Propriétés physiques*

L'acide gelséminique cristallise en prismes incolores diversement groupés en aiguilles. Il est incolore, inodore et à peu près dépourvu de saveur.

Presque insoluble dans l'eau, il est très soluble dans le chloroforme, la benzine, l'éther et l'alcool bouillant.

Chauffé au-dessus de 100° avec précaution, l'acide gelséminique se sublime.

Les solutions alcalines sont très fluorescentes. Elles sont jaunes par transparence et bleues par réflexion.

Seule l'esculine tirée du marron d'Inde possède les mêmes propriétés.

Ce fut Robbins qui affirma, en 1876, l'identité de ces substances. Les compositions centésimales et les propriétés physiques et chimiques paraissent semblables. Mais Coblentz a trouvé des points de fusion différents pour l'acide gelséminique et l'esculine.

Le point de fusion de l'acide gelséminique est de 205° centigr.; celui de l'esculine, 160° centigr. On remarque aussi que sous l'action de l'acide acétylacétique, l'acide gelséminique donne un dérivé diacétylé qui fond à 180° centigr.; tandis que l'esculine forme

un dérivé pentacétylé fondant à 203°. Il y aurait donc une différence marquée entre les deux corps.

Robbins et Sonnenschein ont attribué à l'acide gelséminique la formule $C_{40}H_{34}O_{19}$.

2° Propriétés chimiques

L'acide gelséminique donne avec le bichlorure de mercure un précipité jaune et avec le nitrate d'argent un précipité jaune brun.

Il sature fortement les bases.

B. — ALCALOÏDES DU GELSÉMIUM

a) Gelsémine de Gerrard

W. Gerrard, de Londres, fut le premier à extraire un principe immédiat d'une entité chimique définie et cristallisant sous une forme géométrique déterminée.

Voici son procédé d'extraction.

La racine est pulvérisée et épuisée par l'alcool. Après distillation, il reste un extrait mou séparé en deux couches.

La couche supérieure de couleur verte ayant l'apparence d'une oléorésine est séparée. Elle est insoluble dans l'eau. On l'agite avec de l'acide chlorhydrique étendu afin d'en extraire les traces d'alcaloïde adhérent. La solution acide est réunie à la couche inférieure. L'ensemble contenant l'alcaloïde est additionné d'eau jusqu'à cessation du précipité de résine.

Il se forme alors une solution limpide d'un brun clair que l'on évapore. On lave à l'éther après addition d'ammoniac. La solution étherée est fluorescente à cause de la présence d'acide gelséminique. On décante, puis additionne d'acide chlorhydrique jusqu'à disparition de la fluorescence.

Le chlorhydrate de gelsémine est séparé de l'éther sous forme d'un précipité de couleur jaune pâle. On le soumet plusieurs fois au même traitement. On obtient finalement un corps solide, transparent, friable.

Propriétés de la Gelsémine de Gerrard

Ce corps se dissout en petites quantités dans l'alcool. La gelsémine s'amollit à 30° et fond à 50° centigr. Chauffée fortement, elle entre en ignition et brûle avec une flamme orange sans laisser de résidu.

Elle donne des précipités blancs solubles dans un excès avec la potasse et l'ammoniac.

L'acide sulfurique avec un peu de peroxyde de manganèse réagit sur la gelsémine en donnant une couleur cramoisie qui passe facilement au vert. Mais la réaction est délicate à produire.

Dans les mêmes conditions, la strychnine donne une couleur pourpre foncée qui passe au rouge. Les deux réactions ne peuvent donc être confondues.

L'acide pyrogallique donne un précipité de cristaux jaunes.

Le chlorure d'or donne un précipité jaune soluble dans l'eau bouillante.

b) *Gelsémine et gelséminine de Thompson*

Mais Thompson, en 1887, reprenant l'étude des alcaloïdes du gelsémium, arriva à extraire de la racine deux bases qu'il nomma Gelsémine et Gelséminine.

Voici leur mode de préparation :

La drogue finement pulvérisée est mélangée à environ $1/6^e$ de son poids de chaux et épuisée par l'alcool. L'alcoolature est acidulé par l'acide sulfurique. On sépare par filtration le précipité du sulfate de chaux, puis on évapore la solution jusqu'à ce que son poids représente douze fois celui de la drogue. On agite à plusieurs reprises avec de l'éther, puis du chloroforme pour enlever les dernières traces d'acide gelséminique. La liqueur aqueuse contenant l'alcaloïde est alors additionnée de nouveau de chloroforme et traitée par un alcali. L'alcaloïde précipité se dissout dans le chloroforme. On le transforme en sulfate que l'on recueille par évaporation.

Le sel ainsi obtenu constitue un mélange de sulfate des deux alcaloïdes. Pour les séparer on redissout dans l'éther et on agite avec de l'eau acidulée chlorhydrique. Le chlorhydrate de gelsémine insoluble se précipite sous forme de fines aiguilles. Celui de gelséminine reste en solution. Il n'y a plus qu'à les recueillir et à les purifier par recristallisations dans l'alcool.

Les proportions relatives de ces deux alcaloïdes sont d'environ trois parties de gelsémine pour une de gelséminine.

Propriétés de la Gelsémine et de la Gelséminine

1° Gelsémine

C'est une masse soluble, transparente. Thompson lui attribue la formule $C^{54}H^{69}N^4O^{12}$. Son point de fusion est 45° cent. Après refroidissement on obtient une masse incolore.

Elle est presque insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éther, chloroforme, alcool.

On peut former avec les acides des sels cristallisables. Les plus connus sont : le chlorhydrate, le nitrate, le sulfate.

Très soluble dans les acides azotique et sulfurique, les solutions de ces sels sont précipitables par l'ammoniac et les alcalis fixés. Le précipité est soluble dans un excès de réactif.

On obtient une coloration rouge cerise virant au vert olive avec l'acide sulfurique combiné au bi-oxyde de manganèse.

On obtient une coloration cramoisie foncée passant au brun puis au vert par l'action de l'acide sulfurique concentré et l'oxyde cérosocérique.

La gelsémine précipite par l'acide picrique, l'iodure de potassium, le chlorure d'or et l'iodure double de mercure et de potassium.

2° Gelséminine

La gelséminine se présente sous l'aspect d'une masse résineuse brune, inaltérable à l'air donnant

une poudre jaune d'or de saveur excessivement amère.

La gelséminine est faiblement soluble dans l'eau et l'éther de pétrole. Elle est très soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Elle se comporte comme une base et donne des sels neutres avec les acides.

Avec l'acide sulfurique concentré, la gelséminine fournit une solution faiblement colorée en jaune. La solution est de couleur vert foncé avec l'acide azotique.

On obtient une coloration pourpre bleuâtre avec l'acide sulfurique et le bioxyde de manganèse.

La couleur est pourpre rougeâtre dans le cas d'oxyde cérosoferrique.

Le bichromate de potasse et l'acide sulfurique la colorent en pourpre rougeâtre passant au vert jaunâtre, puis au vert.

Les sels de la gelséminine sont amorphes, résineux, solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans le pétrole, la benzine, l'éther et le chloroforme.

Ce fut Spiegel qui, le premier, prépara la gelséminine pure sous forme d'azotate cristallisé en octaèdres ou tétraèdes.

Göldner lui assigna, deux ans plus tard, la formule : $C^{22}H^{26}N^2O^3$.

C. — PROCÉDÉS DE DOSAGE

On observe de grandes variations dans le titre alcaloïdique de la drogue, et les proportions des deux principaux alcaloïdes varient d'un échantillon à l'autre. Il était nécessaire de déterminer le titre global de

ces principes actifs et l'action physiologique de la drogue afin d'être certain que le médicament reste toujours comparable à lui-même.

Le procédé de dosage chimique a été mis au point par M. Vischniac (1) en se basant sur le procédé préconisé par la pharmacopée helvétique.

a) *Dosage chimique*

Pour doser chimiquement les alcaloïdes dans l'extrait fluide de Gelsemium, on emploie le procédé suivant :

Placer dans une capsule tarée 30 gr. d'extrait fluide. Ajouter 5 centim. cubes d'acide chlorhydrique à 1 %. Evaporer au bain-marie jusqu'au poids de 10 grammes.

Prendre l'extrait par 10 cm³ d'eau et faire passer le tout dans un entonnoir à décantation. Rincer la capsule à deux reprises avec 2 cm³ 1/2 d'eau chaque fois et ajouter ces eaux de lavage à l'extrait. Peser exactement 120 grammes d'éther exempt d'alcool. Verser dans l'entonnoir, ajouter 5 cm³ d'ammoniaque et agiter vigoureusement. Laisser en contact pendant une demi-heure en agitant fréquemment. Laisser reposer une à deux heures. Filtrer l'éther et peser exactement 80 grammes, ce qui correspond à 20 grammes d'extrait.

Introduire l'éther dans un entonnoir à décantation, l'agiter avec 15 cm³ d'acide chlorhydrique à 1 %.

1) Nous devons à l'obligeance de cet auteur de pouvoir exposer ici le procédé de dosage.

Soutirer l'acide et laver l'éther à trois reprises avec 5 cm³ d'eau contenant 1 goutte d'acide chlorhydrique chaque fois. Réunir les solutions acides et laver avec 10 cm³ d'éther. Séparer l'éther, additionner la solution chlorhydrique de 50 cm³ d'éther exempt d'alcool et de 5 cm³ d'ammoniaque. Agiter vigoureusement.

Laisser complètement séparer l'éther, soutirer le liquide aqueux et l'épurer de nouveau successivement avec 30, 20 et 15 cm³ d'éther. Réunir les solutions éthérées et les laver avec 3 cm³ d'eau. Après séparation, soutirer l'éther dans un vase taré, évaporer l'éther, sécher le résidu à 100° et peser. Le poids d'alcaloïdes trouvé multiplié par 5 donne la teneur en alcaloïdes pour 100 grammes d'extraits.

b) *Dosage physiologique*

Le problème du dosage physiologique des alcaloïdes du gelsemium se posait pour les préparations galéniques de cette plante.

Il existe dans le commerce des produits dont l'activité est évaluée en « unités physiologiques ». L'unité physiologique adoptée par les « Laboratoires Dausse » est la dose de préparation nécessaire pour provoquer infailliblement par voie sous-cutanée la mort de un kilogramme de lapin. Vingt essais concordants, au moins, sont nécessaires pour déterminer cette unité.

Nous avons pu constater, par nos essais personnels de toxicité, que la dose infailliblement mortelle est assez constante chez le lapin, de sorte que l'évaluation de l'activité thérapeutique par la toxicité globale du gelsémium se trouve être un procédé précis d'essai physiologique.

ACTION PHYSIOLOGIQUE

L'action physiologique du gelsémium fut surtout étudiée par les auteurs américains, puis par les Allemands. Les résultats expérimentaux se sont montrés assez contradictoires, ce qui provenait de la diversité des produits employés et surtout du manque de sûreté dans le titrage des préparations galéniques.

Mais on peut dégager de l'ensemble des observations une série de faits permettant d'établir l'action physiologique du gelsémium sur une base sûre.

On expérimenta les produits bruts : racine, rhizome, etc., puis les corps découverts par l'analyse chimique : acide gelséminique, gelsémine, gelséminine.

A. — DONNÉES ANTÉRIEUREMENT REQUISES

1° *Poudre de racine*

La poudre de racine était la base du poison que confectionnaient les anciens sauvages. C'est un toxique violent. Les reins et la moelle paraissent être ses terrains d'élection. Le patient voit danser les objets

devant lui, la langue, puis les paupières sont paralysées. Les organes respiratoires, puis le cœur sont atteints progressivement. La mort survient le plus souvent.

2° *Gelsémine de Gerrard*

Ce mélange de deux alcaloïdes se montre tétanisant. Les accès sont intermittents. La pression artérielle ne change pas. Douze milligrammes en injection sous-cutanée chez le pigeon suffisent pour le tuer. La mort survient au milieu de contractions spasmodiques.

3° *Acide gelséminique*

Après l'injection sous-cutanée on n'observe aucun trouble. 0 gr. 50 d'acide furent injectés à un chat. L'urine émise deux heures après était fortement fluorescente. Le même phénomène fut observé chez plusieurs sujets.

4° *Extrait de gelsémium*

L'extrait engendre des phénomènes plus atténués. Chez les animaux à sang chaud on note une accélération du nombre des battements cardiaques avec diminution de leur amplitude due, sans doute, à une paralysie du pneumogastrique.

L'accélération est nulle chez les animaux à sang froid ou seulement passagère. Mais le cœur se ralentit et finit par s'arrêter.

La pression artérielle subit une chute brusque et considérable.

5° Action des alcaloïdes gelsemine et gelseminine

a) *Gelsemine*

La gelsemine cristallisée est peu toxique pour les animaux à sang chaud; mais elle provoque chez les grenouilles le tétanos, à la dose de 0,01 gr. Ces animaux sont tués comme par le curare, à la dose de 0,02 gr.

b) *Gelseminine*

La gelseminine amène la mort du lapin à la dose de 0,001 gr. La cause en est due à une paralysie descendante du système nerveux central. La respiration est déjà arrêtée que le cœur continue à battre encore. Mais on ne peut sauver l'animal avec la respiration artificielle comme dans le cas d'empoisonnement au curare.

De fortes doses provoquent chez les animaux la paralysie des centres nerveux moteurs cérébro-spinaux et des tremblements.

B. — RECHERCHES PERSONNELLES

L'étude des principales actions physiologiques du gelsémium fut entreprise dans le Laboratoire de M. le professeur agrégé Busquet.

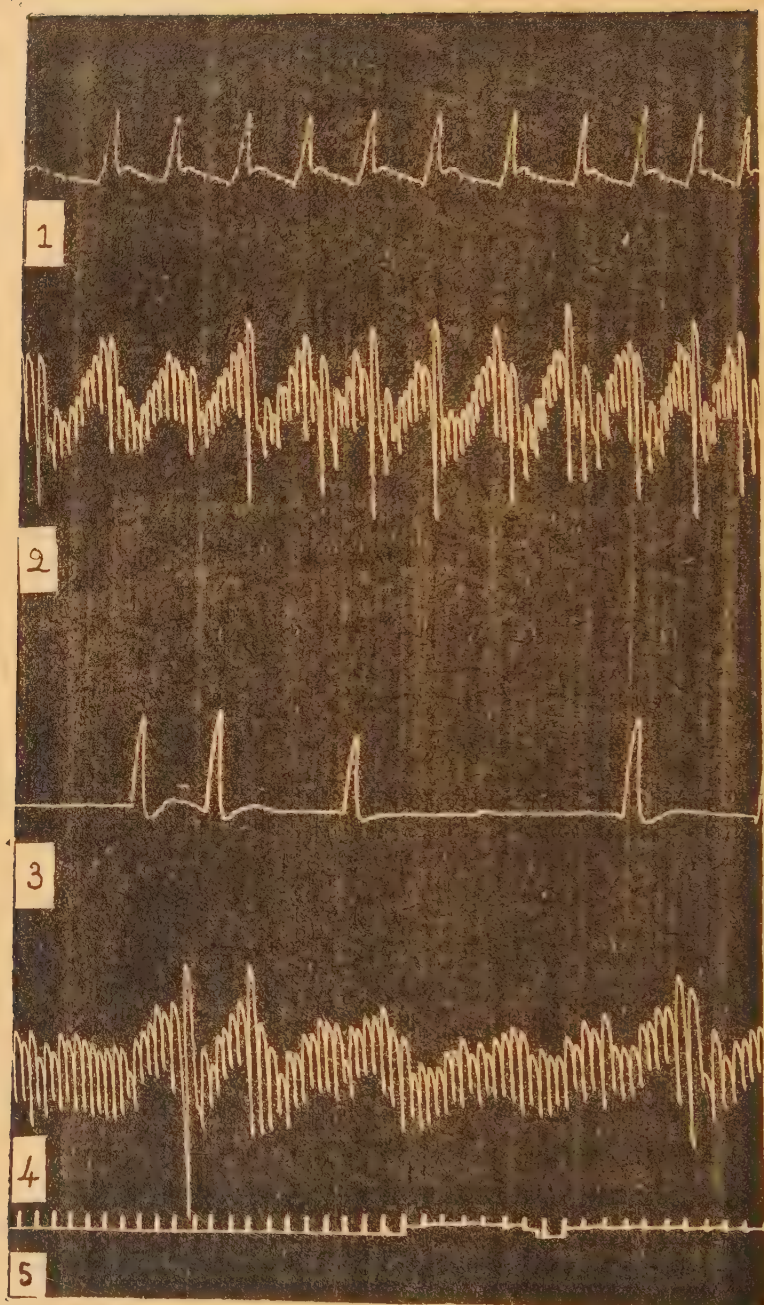


Fig. 1 — Action ralentissante du gelsémium sur la respiration.

- | | |
|------------------------|--|
| 1. Respiration | } avant l'injection
de gelséminine. |
| 2. Pression artérielle | |
| 3. Respiration | } après l'injection. |
| 4. Pression artérielle | |
| 5. Temps en secondes. | |

1° Toxicité

On s'est servi pour établir la toxicité d'extrait fluide de gelsémium dosé à 0,18 gr. % d'alcaloïdes. Les cobayes sont les animaux les plus résistants. La dose mortelle est de 0,005 gr. d'alcaloïdes par kgr. d'animal. Mais 0,004 gr. provoquent la mort au bout de 3 jours.

Le lapin est tué infailliblement par voie sous-cutanée à la dose de 0,0006 gr. Les doses de 0,0003 gr. et 0,0004 gr. n'ont pas tué infailliblement.

On peut considérer 0,0002 gr. comme la dose minima éventuellement toxique.

Chez le chien la dose infailliblement toxique par voie sous-cutanée est de 0,0012 gr. Eventuellement la dose de 0,0005 peut occasionner la mort.

2° Appareil respiratoire

En injection intraveineuse chez le chien, à la dose de 0,001 gr. (1), la gelséminine provoque l'arrêt immédiat de la respiration. La suppression des mouvements respiratoires précède l'arrêt du cœur.

A dose plus faible, la respiration se ralentit (voir fig. 1). L'extrait fluide à la dose de 0,01 gr. d'alcaloïdes chez le chien, injecté sous la peau, ralentit énormément la respiration.

Contrairement à ce qui se passe dans l'intoxication par le curare, la respiration artificielle n'empêche pas la mort de l'animal en raison d'effets toxiques sur le cœur dont il sera question plus loin.

(1) Toutes les doses se rapportent au Rgr d'animal.

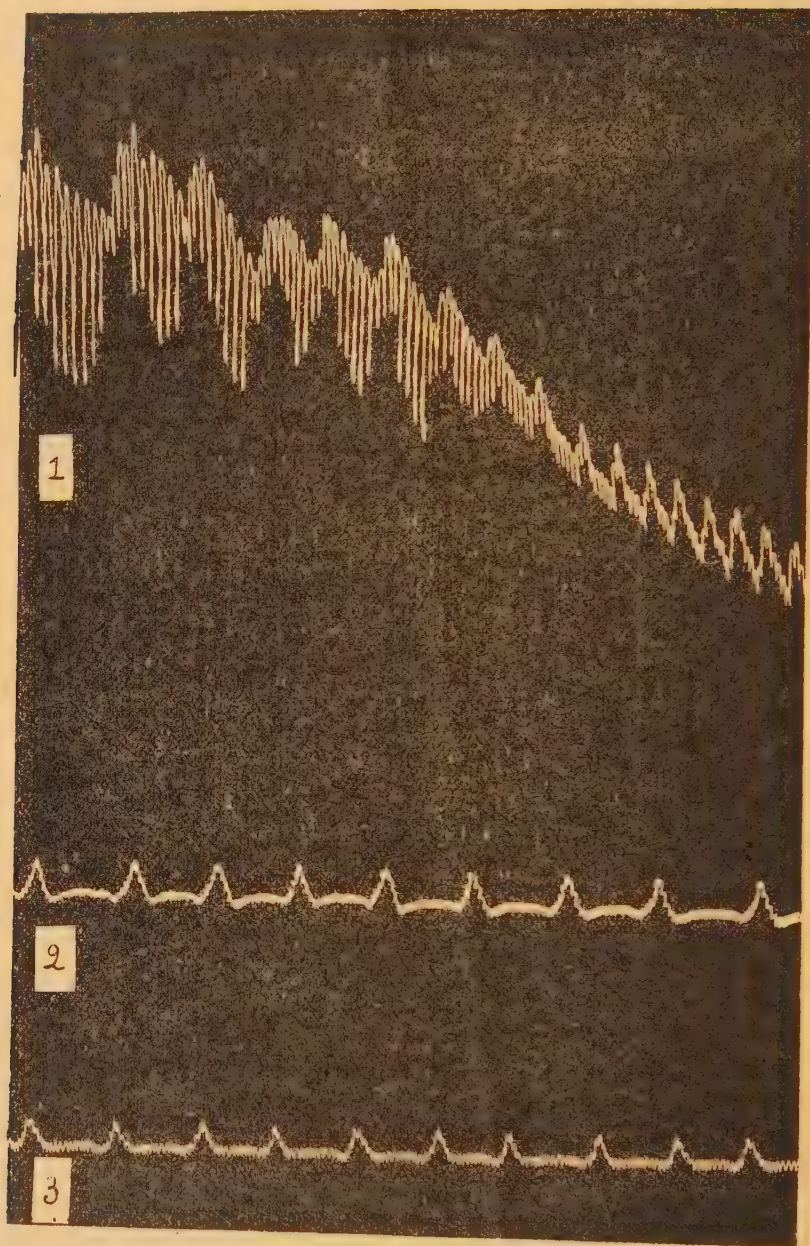


Fig 2. — Chute de la pression et action hypotonique cardiaque produite par le gelsémium.

1. Injection de gelsémium.
2. Tracé de pression 10 minutes après.
3. — 20 —

3° *Appareil circulatoire*

Les expériences ont été faites sur des chiens chloralosés dont la pression carotidienne était inscrite avec le Kymographium de Ludwig.

La gelséminine, en injection intraveineuse chez le chien, à la dose de 0,001 gr., provoque brusquement (fig. 2) une chute durable de pression artérielle. Le cœur faiblit et ne reprend pas son amplitude primitive. Si la dose devient trop forte, le cœur se ralentit de plus en plus et finit par s'arrêter. A une dose plus faible (0,0003 gr.) on n'obtient qu'une hypotension artérielle passagère durant 1 à 2 minutes.

L'injection sous-cutanée est peu efficace. L'administration d'une dose de 0,01 gr. d'alcaloïdes ne provoque aucune réaction appréciable.

Il convient de noter ici que la gelséminine administrée par voie intraveineuse n'a pas d'influence sur la coagulation du sang.

4° *Secrétions*

A la dose de 0,0003 gr., la gelséminine, en injection intraveineuse chez le chien, ne modifie pas la sécrétion salivaire. La corde du tympan reste excitable.

L'extrait fluide de gelsémium à la dose de 0,0003 gr. d'alcaloïdes ne fait apparaître ni sucre, ni albumine dans les urines du lapin.

Mêmes résultats chez le chien.

La gelséminine ne provoque aucune action diurétique chez le chien.

5° *Système musculaire*

Chez le chien la gelséminine ne modifie pas l'excitabilité musculaire. Si l'on frappe sur la table où se trouve le chien chloralosé et traité par la gelséminine, on constate chez l'animal des contractions musculaires. Même lorsque la respiration est arrêtée par injection de 0,001 gr. de gelséminine intraveineuse, les mouvements consécutifs à la succution persistent quelques secondes.

6° *Action sur le système nerveux*

Chez le chien, le gelsémium provoque des phénomènes paralytiques qui débudent par les membres antérieurs. L'animal s'affaisse sur les pattes de devant, la tête à son tour s'allonge sur le sol, les membres postérieurs deviennent bientôt inertes, l'animal tombe enfin sur le flanc.

Chez la grenouille la dose de 1/2 cm³ d'extrait fluide produit une paralysie complète de l'animal. Celle-ci est due à une paralysie centrale, car l'excitation électrique des nerfs fait encore contracter les muscles. L'absence des mouvements tient au fait que les centres n'envoient plus aux muscles les excitations centrifuges.

Il convient de noter ici que la conservation de la

motricité par excitation du nerf différencie nettement le gelsémium du curare.

7° *Action sur l'œil*

Cushny a obtenu par instillation du gelsémium sur la conjonctive une réaction mydriatique, une paralysie de l'accommodation et une inflammation conjonctivale.

Le mécanisme de ces effets pupillaires relève d'une paralysie des terminaisons du moteur oculaire commun et du sphincter de la pupille. C'est un mécanisme analogue à celui de la mydriase atropinique.

On a signalé, en outre, du ptosis, de la diplopie, de l'ambliopie et même de l'amaurose.

Dans nos essais personnels, nous avons constaté chez le chien l'apparition d'une mydriase intense, après injection intraveineuse de diverses préparations de gelsémium. Donc la drogue agit non seulement en instillation comme l'a vu Cushny, mais aussi par voie sanguine.

8° *Action sur la motricité intestinale*

L'extrait de gelsémium ne modifie en rien le rythme des contractions d'un intestin isolé de lapin, entretenu en survie dans le liquide de Tyrode. Cette expérience était intéressante à réaliser, en raison des effets mydriatiques du gelsémium qui permettaient de penser à des effets atropiniques et par conséquent à une

action modératrice de la motricité intestinale. Cette hypothèse ne s'est pas réalisée.

9° *Action sur le péricarde*

Des lapins ayant reçu de la gelséminine présentèrent après 2 ou 3 mois, à la surface du péricarde, des granulations blanches siégeant de part et d'autre, du sillon interventriculaire antérieur.

L'endocarde n'était pas lésé.

Les cœurs de ces lapins mis en survie avec le liquide de Locke ont des battements irréguliers. Ils réagissent mal au strophantus.

10° *Action sur le thymus*

Deux lapins ont reçu des doses de gelsémium légèrement inférieures à la dose mortelle. Autopsiés au bout de 5 jours, ils ont présenté une atrophie du thymus. Celui-ci avait pris une coloration grisâtre et était très diminué de volume.

11° *Absence d'accumulation et d'accoutumance*

Un lapin de 3 kgr. meurt avec 1 cm³ d'extrait fluide. Un second lapin de 2.650 grammes reçoit une fois 3/4 de cm³ et ne meurt pas. Huit jours après il reçoit de nouveau 3/4 de cm³. Il survit. Or, il a reçu en tout 1 cm³ 1/2, dose supérieure à la mortelle.

Un autre lapin de 2.600 grammes reçoit une première fois $1/4$ de cm^3 et 8 jours après $1 \text{ cm}^3 \frac{1}{4}$. Ce lapin meurt au bout d'une heure.

Ces expériences tendent à prouver l'absence d'accumulation et d'accoutumance au médicament chez cet animal.

TOXICOLOGIE CHEZ L'HOMME

1° SYMPTOMATOLOGIE TOXIQUE

Chez l'homme, des cas d'empoisonnement ont permis de noter les symptômes suivants :

Une intoxication légère telle que pourrait la provoquer une administration médicamenteuse un peu forte ou trop prolongée se reconnaît à la sensation de langueur qui s'empare du malade. On remarque aussi de la dilatation des pupilles et de l'affaiblissement musculaire.

Les symptômes d'une intoxication grave sont les suivants :

Céphalée, vertige, perte de la parole, impossibilité de mouvoir la langue et d'avaler, ptosis, affaiblissement de l'acuité visuelle, diplopie, mydriase, sensation de sécheresse dans la bouche, tremblement des membres, faiblesse ou parésie ou même rigidité des muscles, perte de connaissance, cyanose, dyspnée, orthopnée, coma de plus en plus profond, trismus ou convulsions généralisées, enfin, mort par arrêt de la respiration.

La dose mortelle pour l'homme serait de 30 à 35 grammes de teinture environ.

2° RECHERCHE MÉDICO-LÉGALE

On peut se proposer de rechercher soit l'acide gelsémique, soit les alcaloïdes. De toute façon on prélève les viscères et organes de la façon habituelle. La moitié des organes est broyée et forme l'échantillon moyen. Le cinquième de la moitié de la totalité sert pour la recherche des poisons volatils d'origine minérale et les recherches complémentaires. Le quart de la totalité sert à la recherche des alcaloïdes et des poisons organiques.

Pour les alcaloïdes, on applique la méthode de Stass ou d'autres plus perfectionnées. Le corps une fois caractérisé par les réactifs colorés, on peut compléter l'identification par l'étude physiologique.

Etant donné que l'acide sulfurique ne détruit pas la gelsémine, on peut donc l'employer pour la destruction de la matière organique si l'on soupçonne le gelsémium d'être la cause de l'empoisonnement.

Quant à l'acide gelséminique, on peut déceler sa présence dans les viscères grâce à sa remarquable fluorescence.

3° TRAITEMENT DE L'EMPOISONNEMENT

On peut combattre l'empoisonnement par les vomitifs, la position horizontale, la chaleur et les stimulants, les frictions, les sinapismes et même, s'il y a lieu, la respiration artificielle.

Des boissons tanniques et des injections sous-cutanées de morphine et d'atropine compléteront le traitement.

EFFETS THERAPEUTIQUES

Le gelsémium fut préconisé depuis son entrée dans la pharmacopée officielle contre toutes les manifestations névralgiques, le nervosisme et les névroses.

On a cité des résultats heureux dans les névralgies de nature congestive, en particulier dans celles du trijumeau, dans les algies dentaires et faciales rebelles aux autres traitements.

C'est également contre les toux de diverses origines que le gelsémium a été employé.

On lui a attribué des propriétés antithermiques et on l'a utilisé autrefois comme fébrifuge.

Enfin, on a vanté ses effets contre les céphalées, les crises angineuses des aortiques, les dysménorrhées et les parasites intestinaux.

Contrairement à ce que nous savons sur ses propriétés mydriatiques, on le préconise en collyre contre les inconvénients provenant de la longue persistance de la mydriase atropinique.

Les Laboratoires Dausse ont bien voulu mettre à notre disposition les préparations gelsénium qui nous ont servi dans nos essais, ce dont nous les remercions vivement.

Nous avons essayé de vérifier, tout au moins partiellement, ces divers effets thérapeutiques du gelsémium chez 21 malades, dont les observations se répartissent comme il suit :

- 11 cas de toux violente spasmodique;
 - 1 cas de névralgie faciale;
 - 1 cas de nervosisme;
 - 2 cas de prurit;
 - 1 cas de lumbago;
 - 5 essais comme anti-thermique.
-

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M. T..., 20 ans, commis des postes.

Comme antécédents personnels on trouve une rougeole et une coqueluche dans l'enfance. Tous les hivers, ce jeune homme a de nombreux rhumes.

Une radio antérieure montre une respiration légèrement diminuée au sommet droit.

Le malade se plaint d'une toux sèche, violente, le fatiguant beaucoup. Cette toux le prend vers minuit et l'empêche de dormir jusque vers 6 h. du matin.

On ne trouve aucun signe à l'auscultation. D'autre part, le sujet est en bon état général et l'examen des autres organes est négatif.

Cette toux dure depuis 15 jours et ne cède pas aux divers sirops que le malade a déjà pris.

On prescrit XXX gouttes d'extrait fluide de Gelsémium à raison de XV gouttes le matin et XV le soir.

Le deuxième jour, la toux était fort améliorée. Le remède fut continué et le malade se prétendit guéri le cinquième jour du traitement. Aucune réaction à signaler.

OBSERVATION II à X

Devant le résultat obtenu à la suite du premier essai, le Gelsémium fut donné systématiquement à une série de malades présentant des toux spasmodiques violentes ne cédant pas aux traitements habituels.

Quelques-uns des patients présentaient des râles de bronchites mais sans réaction fébrile.

Sur neuf malades traités les résultats ont été les suivants:

Cinq ont été guéris définitivement; en des temps variant de 4 à 7 jours. Deux ont été fortement améliorés, mais le médicament n'a pas semblé agir sur deux autres, bien que les doses aient été portées à XLV gouttes par jour en 3 prises de XV gouttes.

OBSERVATION XI

M. P..., employé des postes.

Cette personne ne présente aucun antécédent personnel. Depuis 3 semaines elle souffre d'une toux violente, sèche, continue, l'empêchant de dormir. Les quintes sont si violentes qu'elles se terminent quelquefois par un vomissement.

L'auscultation est négative, mais l'état général du sujet commence à souffrir de cet état de choses.

Aucun traitement n'a été suivi jusqu'alors.

Le gelsénium est donné à la dose habituelle de XXX gouttes en 2 fois par jour.

Dès le deuxième jour, les quintes diminuent d'intensité et de fréquence. Tout vomissement cesse, mais il

persiste encore une toux sèche plus rare qui demandera une dizaine de jours pour disparaître.

OBSERVATION XII

M. T..., 21 ans, monteur électricien.

On note dans les antécédents personnels de M. T..., une rougeole dans l'enfance, des bronchites et rhumes à répétition tous les hivers.

Une radio montre une respiration rude à gauche. Le malade se plaint d'une douleur lancinante sus-orbitaire gauche avec irradiations vers l'oreille. Cette douleur augmente de violence le jour, mais diminue d'intensité la nuit. Elle dure depuis 2 mois.

Le patient a déjà consulté un spécialiste qui n'a rien trouvé de particulier.

L'examen général du malade est négatif. Les dents sont en bon état.

De nombreux analgésiques ont été déjà préconisés. Ils améliorent quelques heures, mais la douleur revient après.

On prescrit XLV gouttes de gelsénium par jour.

Le premier jour grosse amélioration qui va en croissant jusqu'à guérison dix jours après.

Le malade revu plusieurs semaines après, se déclare guéri.

OBSERVATION XIII à XVII

Pendant une épidémie de grippe sévissant dans un rassemblement de jeunes gens, le Gelsénium fut donné

à la dose de XXX gouttes par jour comme antithermique et antinévralgique.

Dans quatre cas à peu près semblables, la fièvre et la courbature furent très améliorées en 24 heures et les quatre traités firent des gripes légères.

Toutefois le remède ne semble pas avoir agi sur deux autres malades qui firent même plus tard des complications pulmonaires.

OBSERVATIONS XVIII et XIX

Il s'agit de deux cas absolument semblables chez deux jeunes gens de 20 ans. Ces deux malades présentaient un eczéma du scrotum et de la face interne des cuisses aggravé par des marches prolongées. Entre autres symptômes ils souffraient d'un prurit violent avec sensation de brûlure.

Le traitement par les pommades habituelles n'avait aucune action sur le prurit bien que localisant les lésions.

Trente gouttes de Gelsémium pendant quelques jours donnèrent une grosse amélioration au point de vue du prurit. Mais celui-ci reprenait peu de temps après la cessation du médicament. Les lésions ont guéri lentement sous l'action du traitement local.

OBSERVATION XX

M. C., 21 ans.

Ce jeune homme présente dans ses antécédents familiaux un grand-père épileptique.

Lui-même est en traitement pour une bronchite fébrile. Les autres organes sont en bon état et le malade ne présenterait rien de particulier si ses voisins de lit ne se plaignaient de l'entendre grincer des dents violemment, la nuit.

Le malade connaît parfaitement son habitude, mais il ne peut la faire cesser. Il se met aussi très facilement en colère. Peut-être faut-il voir dans ces manifestations quelque hérédité transmise par le grand-père.

On donne la teinture de Gelsémium à raison de 2 fois XV gouttes par jour. Dès le second soir, les grincements de dents cessent et ne se reproduisent plus pendant huit jours alors qu'antérieurement, à la prise du remède, ils étaient quotidiens au dire de ses voisins.

Le malade n'a pu, malheureusement, être suivi.

OBSERVATION XXI

M. A..., 40 ans.

M. A... possède encore deux sœurs et un frère bien portants, mariés et ayant des enfants vivants.

Comme antécédents personnels, on retrouve, dans son enfance, une rougeole et une scarlatine qui furent bénignes.

A 30 ans, il eut une pleurésie qui ne laissa pas de séquelles.

On peut noter encore de nombreuses bronchites l'hiver.

La première manifestation de son mal eut lieu, il y a trois ans. A la suite d'un effort minime, apparut une douleur lombaire violente, forçant le malade à s'aliter. Tout rentra dans l'ordre au bout de quelques jours. Mais depuis cette époque M. A... fut repris deux fois,

à intervalles distincts de ce qu'il appelle son tour de rein ».

Il y a un mois environ, s'établit encore une douleur lombaire violente avec paroxysme au moindre mouvement. Cette fois le traitement habituel dont usait M. A... n'eut aucune action. Sous l'effet de la douleur, le caractère changea, l'état général devint mauvais; en particulier l'appétit fit défaut et une constipation opiniâtre s'installa.

A l'examen, le malade se présente un peu amaigri, le teint jaune. Les appareils respiratoires et cardiaques sont normaux. Tension 12,5-8,5 au Vaquez. Légère sensibilité générale de l'abdomen qui est souple.

Wassermann négatif. Analyse d'urine négative au point de vue sucre et albumine.

Varices aux deux jambes.

On trouve des points douloureux dans la région lombaire.

Quinze gouttes de Gelsémium sont données deux fois par jour.

La douleur diminue d'intensité et devient plus sourde. En 8 jours l'état général s'est relevé. La douleur persiste cependant quoique très atténuée.

La dose est alors portée à XLV gouttes par jour.

Dès le lendemain, le malade ressent un mieux considérable et ne veut plus continuer son traitement cinq jours après, se considérant guéri.

Le malade n'a pu, malheureusement, être suivi.

De l'ensemble de ces observations nous pouvons conclure à un effet sédatif certain du Gelsémium sur des cas de toux, de prurit, de fièvre et de névralgies, ce qui confirme ce que nous savions déjà sur l'action de ce médicament.

MODE D'EMPLOI ET FORMULAIRE

I. — PRÉPARATIONS INSCRITES DANS LES CODEX DE DIFFÉRENTS PAYS

Codex japonais, 3^e Edition 1907

Codex suisse, 4^e édition 1907

Teinture au 1/10^e

Contient	{	0,025 % de gelsémine
	}	0,05 % d'alcaloïdes totaux
Dose maxima	{	en une fois 0,50
	}	par jour 2 gr.

1 gr. = 58 gouttes

Extrait hydroalcoolé mou

Maxima	{	en une fois : 0,03 gr.
	}	par jour : 0,08 gr.

Extrait fluide

Dose : de II à VI gouttes par jour
1 gr. = 54 gouttes.

Gelsémine, chlorhydrate

Maxima	{	en une fois : 1 milligr.
	}	par jour : 3 milligr.

II. — PRÉPARATIONS SPÉCIALES

a. *Gelsémium Dausse*

titré à 0,002 gr. d'alcaloïdes actifs et à 3 unités physiologiques par cm³.

Posologie

Adultes : XV à XXX gouttes par jour en 3 prises.

Enfants : II gouttes par année d'âge par doses fractionnées.

Ces doses peuvent être continuées quinze à vingt jours et ne doivent être reprises qu'après repos de huit à dix jours.

b. *Panophytes de Gelsemium de Trouette-Perret.*

Emploi : Une à deux cuillerées à café à chacun des deux principaux repas.

III. — PRÉPARATIONS MAGISTRALES

Le Gelsémium se prête fort bien à la composition de formules magistrales à la condition toutefois de ne lui associer aucun remède similaire comme l'aconit ou le veratrum.

Type de sirop limpide :

Extrait fluide de Gelsémium	: 0 g. 80
Glycérine	5 g.
Sirop de sucre q. s. q.	100 g.

1 cuiller à café contient 0,07 d'extrait fluide ou III gouttes

Type de potion limpide :

Extrait fluide de Gelsém.	2 gr.
Glycérine	{ aa 20 gr.
Alcool à 90°	
Sirop simple	
Eau q. s. q.	125 gr.

1 cuiller à café contient 0,10 d'extrait fluide ou V gouttes.

Préparation contre le trismus des nouveau-nés :

Extrait fluide de Gelsém.	1 à 2 gr.
Glycérine	} aa 10 gr.
Sirop de sucre	
Sirop de Sassafras	
Eau q. s. q.	15 gr.
	125 gr.

1 cuiller à café toutes les 24 heures.

Préparation contre le rhume de cerveau :

Extrait fluide de Gelsém.	L gouttes
Elixir de Garus q. s. q.	150 gr.

5 gouttes avant de se coucher.

Potion contre la folie furieuse (période de grande excitation)

Extrait fluide de Gelsém.	4 gr.
Glycérine	} aa 20 gr.
Sirop de limon	
Eau q. s. q.	125 gr.

1 cuiller à soupe toutes les heures jusqu'à effet.

Potion contre l'inflammation mammaire

Extrait fluide de Gelsém.	2 à 4 gr.
Alcool à 90°	10 gr.
Glycérine	20 gr.
Sirop d'écorce d'or. amères	30 gr.
Eau q. s. q.	125 gr.

5 à 7 cuillers à soupe par jour.

1 cuiller à soupe contient 0,25 à 0,50 d'extrait fluide.

Mixture contre la migraine

Alcool et glycérine	aa 5 gr.
Extrait fluide de Gelsém.	} aa 2 à 4 gr.
Bromure de potassium	
Bicarbonate de potasse	
Eau distillée q. s. q.	60 gr.

1 cuiller à café 3 f. par jour. Agiter avant l'emploi.

Pilules fébrifuges

Extrait de gelsém.	0,02
Sulfate de fer sec	0,03
Sulfate de strychnine	0,002
Sulfate de cinchonidine	0,05
Capsicum pulvérisé	0,005
Podophylline	0,003
1 à 3 pilules par jour.	

Gouttes antinévralgiques

Teinture de gelsém.	} aap. e.
Teinture de colchique	
X gouttes 2 à 3 fois par jour.	

Mixture antiasthmatique

Teinture de Gelsémium	} aa 4 gr.
— de Lobelie	
Bromure de potassium	15 gr.
Eau	30 gr.
60 gouttes toutes les 2 heures.	

Il est prudent de s'en tenir aux préparations à base d'extrait fluide qui, seul, est actuellement dosé chimiquement et physiologiquement et dont l'action n'est pas susceptible de varier d'un échantillon à l'autre.

IV. — PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Les homéopathes emploient le gelsémium en suivant la loi de similitude qui est la base de leur thérapeutique.

Le symptôme guide sera un état de dépression tant physique que mentale.

Le sujet est un nerveux sensible, irritable, mais paresseux, lourd et lent d'esprit.

Au point de vue physique on note une grande faiblesse avec parésies et même paralysies.

Les tremblements survenant à l'occasion d'un mouvement sont caractéristiques du médicament.

Les troubles sont aggravés dans la matinée, par les phénomènes atmosphériques, les émotions et le mouvement de descente.

L'amélioration se produit par l'exposition au grand air, par les stimulants, après une miction abondante.

Les autres symptômes sont ceux de l'intoxication chez l'homme (voir Supra).

Les affections justiciables de gelsémium se développent avec une certaine lenteur.

Emploi. — On emploie couramment les 30^e et 6^e dilutions centésimales et dans certains cas la teinture mère.

Le gelsémium est un merveilleux remède du « trac » dont il réalise tous les symptômes. Employé suivant la concordance exacte des phénomènes, il donne de bons résultats dans les paralysies diphtériques, le tabès, le parkinsonisme et dans certains états infectieux (rougeole, fièvre typhoïde, grippe). Il serait également un bon remède du pouls lent permanent.

Certains auteurs américains ont noté que le gelsémium donne son maximum d'action sous l'Equateur et les pays avoisinants.

On a remarqué que son action est en rapport avec l'intensité actinique de la lumière solaire. Cette intensité passe par un maximum vers 10 heures du matin, ce qui correspond à l'horaire d'aggravation des troubles.

RESUME ET CONCLUSIONS

Le but de notre travail a été de réunir les notions éparses dans la littérature scientifique relatives au gelsémium et d'apporter, si possible, à son étude, une contribution personnelle; elle peut se résumer comme il suit :

1° Au point de vue chimique, un dosage était énoncé dans la pharmacopée suisse. Nous en présentons un autre plus précis et plus simple.

2° Au point de vue pharmacodynamique, nous avons pu montrer que l'effet essentiel de ce médicament porte sur la respiration. Nous avons déterminé le mécanisme des paralysies qu'il engendre et signalé son action anatomo-pathologique sur le péricarde et le thymus.

3° Au point de vue thérapeutique, nos essais nous permettent surtout de confirmer les effets sédatifs sur la toux, sur les névralgies et le prurit.

4° Au point de vue de la prescription du médicament, nous avons signalé l'inconstance des préparations galéniques habituelles de gelsémium et la nécessité d'employer des produits titrés chimiquement et physiologiquement.

Vu : *Le Doyen :*

BALTHAZARD.

Vu : *Le Président de Thèse,*

LOEPER.

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

BERGER. — Centralbl. f. der med. Wissenschaft. N. 43 et 44, 1875.

BOBO. — Empoisonnement par le gelsémium semper-virens. — N. Y. Med. Journ., 1899, 752.

BRANDIS. — Pharm. Jour., 1903, 868, 641.

CHARETTE G. — La matière médicale pratique.

COBLENTZ. — Gelsemium. — Am. J. of phar., tome XLIX, pp. 228 et 439, 1897.

CUSHNY. — Ber. Chem. Ges. 1893, 26, 1725.

— Arch. ex. P. Bd. 31, 1892, p. 69.

— Wirksame Bestandtheile des Gelsemium Sempervirens. — Anh. f. exp. Path. und Pharm., t. XXXI, p. 49, 1895.

DRAGENDORFF. — Arch. Pharm., 1878, 212, 202.

FREDICKE. — Amer. Pharm. Assoc., 1873, 652.

GERRARD. — A research on the alcaloïd Gelsemine and some of its cristalline Salt.

GÖLDNER. — Beitrage zur Kenntniss des Gelseminins.

Ber. d. d. pharm. Gesell., t. V, 1895, p. 330.

— Formel des Gelsemins. Chem. Cbl., 1896, I, p. III.

JOANIN. — Les remèdes galéniques, 1921, fasc. I, p. 48.

LEWIN et POUCHET. — Toxicologie.

MORELLE Edmond. — Histologie comparée des gelsé-
miés et spigelliés. — Thèse pharmacie, 1904.

MORITZ. — Deutsche Zeitschr. f. prakt. Medizin, 1878.

PRADEL Paul. — Synthèse sur le Gelsemium. — Mont-
pellier, 1884.

PRINCKHAM. — A case of poisoning with Gelsemium
sempervirens. — Boston med. and surg. Journ.,
février 1871.

PUTZCYS et ROMÉE. — Mémoire sur l'action physiolo-
gique de la gelsémine. — Bruxelles, 1878.

RAIMONDI. — Virch. Jbt., 1885, I, p. 534.

RICHT Charles. — Dictionnaire de physiologie, t. VII.

RINGER et MURELL. — The lancet, I, 1876.

ROBBINS. — Ueber die wesentlichen Bestandtheile von
Gelsemium sempervirens. — Berlin, 1876.

ROUCH. — De l'action physiologique du Gelsemium
sempervirens. — B. B., 1882, 770-786.

SAUVAN. — Localisation des principes actifs dans quel-
ques végétaux. — Journal de Botanique, t. X,
p. 134, 1896.

SAYRE. — Active princips in Gelsemium. — Am. J. of pha., t. LXIX, p. 234, 1897.

SONNENSCHN. — Ueber einige Bestandtheile von Gelsemium sempervirens. — Ber d. d. ch. Gesell, t. IX, 1876, p. 1182.

SPIEGEL. — Ueber Gelsemium. — Ber. d. d. ch. Gesell., 1893, t. XXVI, p. 1054. — Ber. d. pharm. Ges. Jg. 5, 1895, p. 81.

SCHMIDT E. — Arch. Pharm., 1898, Acide gelséminique. — Chem. Cbt., II, p. 635.

SCHWARZ. — Nachweis . d. Gelsemium, 1882.

THOMPSON. — A study of the alcaloïds of Gelsemium not and some of their crystallisable salts. — Pharm. Journ., 1887, p. 3. Arch. pharm., 1887, 225, 455.

WIK B. — Contribution à l'étude pharmacologique des alcaloïdes du gelsémium. — Genève, 1900.

WORMLEY. — A contribution to our Knowledge of the chemical composition of Geselmium sempervirens. — Amer. Jnal of pharm., t. XLII, 1871, p. 1.

— Notes on the preparation on tonic effects of Gels. — Amer. Jnal of ph., t. XLIX, 1877, p. 150; 1880, 54, 337.

TABLE DES MATIÈRES

Historique	7
Matière médicale	11
I. — ORIGINES	11
a) géographiques	11
b) botaniques	11
II. — CARACTÈRES	13
a) macroscopiques	13
b) microscopiques	14
1° Rhizome	15
2° Racine	15
c) aspect du Gelsémium du com- merce	16
d) microchimie	17
e) proportions des principes actifs dans les diverses parties du Gel- sémium	19
III. — PRINCIPES DÉFINIS.....	20
A. Acide gelséminique.....	20
B. Alcaloïdes	22
a) Gelsémine de Gerrard.....	22
b) Gelsémine et gelséminine de Thompson. Leurs propriétés	24
C. Procédé de dosage.....	27
a) dosage chimique.....	27
b) dosage physiologique.....	28
ACTION PHYSIOLOGIQUE	29

A. Données antérieurement acquises.....	29
1° Poudre de racine.....	29
2° Gelsémine de Gerrard.....	30
3° Acide gelséminique.....	30
4° Extrait de gelsémium.....	30
5° Action des alcaloïdes gelsémines et gelséminines	31
B. — Recherches personnelles.....	31
1° Toxicité	33
2° Appareil respiratoire.....	33
3° Appareil circulatoire.....	35
4° Secrétions	35
5° Système musculaire.....	36
6° Action sur le système nerveux.....	36
7° Action sur l'œil.....	37
8° Essai sur la motricité intestinale....	37
9° Action sur le péricarde.....	38
10° Action sur le thymus.....	38
11° Absence d'accumulation et d'accoutu- mance	38
Toxicologie chez l'homme.....	41
1° Symptomatologie toxique.....	41
2° Recherche médicolégale.....	42
3° Traitement de l'empoisonnement....	42
Effets thérapeutiques	43
Mode d'emploi et formulaire.....	51
1° Préparations inscrites dans les Codex	51
2° Préparations spéciales.....	52
3° Préparations magistrales.....	52
4° Préparations homéopathiques.....	54
Conclusions	57
Bibliographie	59

